

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開
昭52—102441

⑪Int. Cl.²
A 61 K 7/16

識別記号

⑫日本分類
31 D 1

庁内整理番号
6865—46

⑬公開 昭和52年(1977)8月27日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全7頁)

⑭歯みがき組成物

⑮特 願 昭51—16671

⑯出 願 昭51(1976)2月18日

⑰発明者 砂崎和彦

神奈川県中郡二宮町山西457番

地ライオン歯磨小田原寮

同

肥後盛明

平塚市八重咲町一—15—35

⑱発明者 工藤俊博

小田原市寿町1—8—3

同

友野史郎

神奈川県中郡二宮町山西457番

地ライオン歯磨小田原寮

⑲出 願 人 ライオン歯磨株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

⑳代理人 弁理士 端山五一

明 細 書

1. 発明の名称 歯みがき組成物

2. 特許請求の範囲

1. コレスタノールリン酸エステル若しくはその塩類又はエビコレスタノールリン酸エステルもしくはその塩類の少くとも一種のコレスタン系ステロイドを活性剤とともに歯みがき剤材に含有させたことを特徴とする歯みがき組成物。

2. 前記コレスタン系ステロイドの塩類がアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩とより成る群から選ばれた特許請求の範囲第1項記載の歯みがき組成物。

3. 前記コレスタン系ステロイドが少なくとも0.001～50重量%含有する特許請求の範囲第1項記載の歯みがき組成物。

4. 前記コレスタン系ステロイドと活性剤の重量比が少なくとも1:3～200:1である特許請求の範囲第1項の歯みがき組成物。

5. 前記アルカリ金属がナトリウムである特許請求の範囲第2項記載の歯みがき組成物。

6. 前記アルカリ金属がカリウムである特許請求の範囲第2項記載の歯みがき組成物。

7. 前記アルカリ土類金属がカルシウムである特許請求の範囲第2項の歯みがき組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、口腔清掃のために使用する組成物特に歯槽膿漏予防に有効な歯みがき組成物に関するものである。

一般に歯科領域において、歯肉炎や歯槽膿漏などを含めた歯周組織疾患はう蝕とならんで二大疾患の一つとされており、現在これらの罹患率は非常に高いものであつて、そのために常に不快感にせめられている人々が多い。

そして歯槽膿漏症の原因に関しては古くから多くの学者により多数の研究・結果が報告されていて、その原因は種々考えられ単独の要因ではなく、いくつかの要因が複雑に組合わされて惹起されることが知られており、これらの要因

の中で最も重要視しなければならないのは局所的因子である口腔内の不潔であり、この不潔が原因で単純性乳頭性歯肉炎や単純性辺縁性、歯肉炎が歯周疾患の進行の出発点になり得る。また歯周疾患の原因の一つとして歯石が歯肉に炎症を誘発すると考えられ歯石の沈着は殆んどすべての歯周炎にみられる。

このため多くの歯周疾患の発生を抑える第一段階とは常に口中を清掃して清潔に保つておくことであり、そのために歯みがきは歯周疾患をおさえて、口中清爽感を保持するために欠かすことのできない基本的な処置であり、歯科臨床で認められている有効な手段の一つでもある。

特に歯槽膿瘍ではまず歯肉の乳頭部、辺縁部が充血し、浮腫、腫脹などを起し、ステツブリングが消失して歯肉表面が腫れるような状態となり、出血しやすくなり、更に歯肉の炎症が拡大して歯槽膿瘍に移行する経路をたどるのが普通であり、直接の原因が歯肉辺縁部に炎症を引き起す因子であることは疑いないが、その炎症

を深部に進展せしめる因子即ち、誘因に関しては種々論議されているところで一定の見解はまだ得られてはいない。

しかし歯槽膿瘍というものは炎症性の歯周組織破壊であること、且つ、またその歯周組織の破壊の前段階にくるものは歯肉の炎症つまり歯肉炎が歯周疾患の初期の症状であるので、歯垢、歯石、細菌感染などの局所栄養失調、新陳代謝障害などの全身的原因もあるといわれている。そのため日常生活上歯口清掃や歯肉マッサージをすることは歯科保健上きわめて大切であり、その一手段として歯牙汚染物除去と歯肉炎症の発生抑制並びに口腔内清掃に効果のある歯みがきを使用することは頗る有効且つ合理的な手段でもある。

しかしながら従来の歯みがきではいずれも一長一短があつて、有効成分が歯みがき成分との関係で口腔内歯周疾患の発生抑制に対する効果において満足するものが少ない。そして口腔内歯周疾患の領域で歯肉炎或いは歯槽膿瘍に関係

ある消炎効果並びに歯石沈着減少効果のある酵素例えばローキモトリプシンやプロメラリン或いはブロナーゼなどの消炎酵素はかなり優れたものといわれているが、酵素製剤であることから歯みがき中での不可欠である発泡剤（アニオン活性剤）に弱く失活が致命的であると共に高温に弱く、安定化配合する点に問題がある。更に溶菌、消炎作用の両方を兼ねたリゾチームも同様で、安定化配合は難しい。またミロウバン等の収斂剤を用いる方法もあるが、苦味・渋味が問題で清涼感を阻害し実用に供し難い。また細胞賦活作用を持つプラトニンなどの感光紫やアズレンなどの細胞賦活剤は着色、コスト面で制限があるし、ステロイド型のジヒドロコレステリンは止血作用で効果があるが、溶解性で、また抗炎症作用のある副腎皮質ホルモン系薬物は副作用の点から問題であり、また非ステロイド型の抗炎症剤としてのグリチルリチン等も効果の面で満足すべきものではないなどの欠点があつた。

本発明では、これら従来の有効成分の諸問題を解決しそれぞれの長所を保有し口腔疾患の発生を抑制し歯槽膿瘍を遠確に予防する歯みがき組成物を提供することを目的としたものである。

さらに本発明の他の目的は消炎作用を有しかつ副作用の少ない本有効成分を日常使用する練歯みがき等に配合し歯肉の炎症をおさえることにより歯槽膿瘍を予防したことにとどまらずさらに本有効成分のもつ他のすぐれた特性をいかし優秀な歯みがき組成物とすることにある。

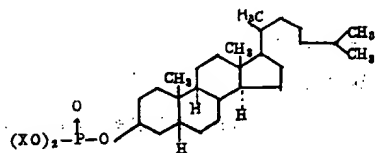
さらに本発明では予想外に良好な味を有し且つ口腔にジュースの如きさわやかな爽快感を容易に与え優れた起泡性と安定性を示す歯みがきとすることを別な目的としている。

これら目的を達成するため本発明はコレステレン系ステロイドとしてコレステノールリン酸エステルもしくはその塩類（ジ、モノ）又はエビコレステノールリン酸エステルもしくはその塩類（ジ、モノ）あるいはこれらの混合物を用い活性剤とともにリン酸カルシウムあるいは炭酸

(X=H あるいはアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム)

カルシウムなどの研磨材、粘結剤、緩衝剤、香料、甘味剤、水などの歯みがき有効成分からなる組成基材中に0.001~50%配合したことを特徴としたものである。

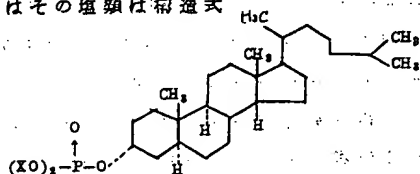
本発明の組成物中用いられるコレスタノールリン酸エステルもしくはその塩類は構造式



(X=H あるいはアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム)

であらわされる。

またエビコレスタノールリン酸エステルもしくはその塩類は構造式



してもなんら不利な面をもたない。

又本発明の歯みがきはジュース効果(歯みがき使用後ジュース摂取の際ジュース本来の味を奪えない効果)を改良できた点で優れている。つまり従来の薬効剤は発泡力を阻害する欠点をもつものがあつたがコレスタノールリン酸エステルもしくはその塩類或いはエビコレスタノールリン酸エステルもしくはその塩類はそれ自身発泡力をもつため従来ジュース効果をわるくするといわれている発泡剤たるソジウムドデシルサルフェート(SDB)を通常よりも少なく配合することが可能であり、さらにこのことは即ジュース効果の改良につながり本有効成分が界面活性剤をマスキングする効果、或いは界面活性剤との口腔内競争吸着においてまさっているためと考えられる。後述する実験の結果は明らかにSDBを減少配合した効果のみでは説明できないことを添付している。このようにジュース効果が改良されかつ泡立ちが歯みがきの機能および使用感からみてSDBを減少配合してもなんら不

であらわされる。

コレスタノールリン酸エステルもしくはその塩類、又はエビコレスタノールリン酸エステルもしくはその塩類は親水性をもち従来のステロイドに比べ水によく溶け、さらに安定ですぐれた抗炎症作用にすぐれた効果をもたらすものである。

その合成方法は原料ステロイドアルコールにオキシ塩化リン等の入手可能なリン酸化剤を作用させその3-位の水酸基をリン酸エステルとし次いで必要に応じてこれを塩とすることにより製造できる。或いは、不飽和ステロイドをリン酸化し次いで接合還元することにより目的のリン酸エステルを採取して得ることができる。

即ちこれらコレスタン系ステロイドを有効成分として含む歯みがきについて詳しく説明すると、該有効成分は別表の様に界面活性能をもつため、他の歯みがき成分ともよくあい、配合

満足な点をもたず結局全体として非常に有益なる歯みがきを得られた。

さらに従来ステロイドタイプの薬効剤は水に全く溶けず歯みがき中に配合する時はあらかじめ他の有機成分(香料等)に溶解させておいたものを混合していたが、本新規ステロイドは水に対する溶解性がかなり良いので(例えばエビコレスタノールリン酸エステルジカリウム塩は100mlの水に50gr、コレスタノールリン酸エステルジカリウム塩は10.2gr溶解する。)他の基材といつしよにそのまま混合することができ、さらに口腔内において均一に分散し歯内への吸収性もよくさらにこの様にして得られた歯みがき組成物の安定性も充分満足のいくものである。

これらの効果は次に示す実験効果に基づいても明らかである。

臨床実験

目的 エビコレスタノールリン酸エステルモノナトリウム塩、配合歯みがきコレスタノールリン酸エステルジカリウム

塩配合歯みがきを長期にわたって使用した時の口内炎を臨床的に検査した。
パネル 致身寮生活をし、生活環境の比較的同一な男子(33名)

実験方法

- ① 歯刷牙の種類、使用法及び歯みがきの使用回数を統一させた。
 - ② 実験開始直前に専門医によつて検診を行ない開始ののち1週間後と2週間後の検診を同様に行なつた。
- 検査は歯間乳頭炎指数(Papillary Index)でみた。

実験の結果次のとき成績を得た。

| | 1週間後 | 2週間後 |
|--------------------------------|------|-------|
| エビコレステロールリン酸エステルモノナトリウム塩含有歯みがき | 6.1% | 12.3% |
| コレステロールリン酸エステルナトリウム塩 | 4.0% | 12.0% |
| ヒノキチオール | 0% | 6.9% |

数字は実験開始前の検診値に対する減少率
対象は、抗菌作用、細胞賦活作用を有する
ヒノキチオール含有歯みがき

実験結果

標準処方試料Aと各々の歯みがきの
相対比較にて評価した。

| | 試料Aよりよい | 同じ | 試料Aよりわるい |
|---|---------|----|----------|
| B | 12 | 3 | 3 |
| C | 17 | 3 | 0 |
| D | 13 | 4 | 3 |
| E | 20 | 0 | 0 |

(表中数字は人数を表わす)

(II) 泡立ち

実験方法

同じ

実験結果

| | 試料Aよりよい | 同じ | 試料Aよりわるい |
|---|---------|----|----------|
| B | 4 | 3 | 11 |
| C | 3 | 12 | 3 |
| D | 4 | 12 | 4 |
| E | 10 | 8 | 2 |

特開 昭52- 102441(4)

上記の結果の如く本有効成分を含む歯みがきは臨床的にみても口内炎の予防が大きく期待できる。

実験 I

エビコレステロールリン酸エステルモノナトリウム塩(以下EPS)配合歯みがきのジュース効果と泡立ちについて

(i) ジュース効果

実験方法

試料A BDB 1.5%配合歯みがき(標準処方)

B BDB 1.2%

C BDB 1.2% + EPS 0.3%

D BDB 1.2% + EPS 0.01%

E BDB 1.2% + EPS 1.0%

A(標準処方)のジュース効果をパネル20名に記憶させB(BDB減少配合歯みがき)、C、D、E(EPS添加歯みがき)のジュース効果をテストした。

なお歯を磨くにあつては時間的効果を十分考慮してテストを行なつた。

(II) 起泡力の測定

測定法 Ross & Miles 法、温度 20°C

濃度 0.25%蒸留水溶液

測定結果

| | 泡 高 (mm) | |
|------------------------|----------|-----|
| | 直 後 | 5分後 |
| エビコレステロールリン酸エステルナトリウム塩 | 89 | 83 |
| コレステロールリン酸エステルナトリウム塩 | 119 | 111 |

(II) エビコレステロールリン酸エステルナトリウム塩の表面張力・界面張力

Du-Nowy 法

24°C

| weight% | 0 | 0.01 | 0.1 | 1 |
|---------|-------|-------|-------|-------|
| 表面張力 | 80.99 | 52.24 | 57.90 | 48.19 |
| 界面張力 | 1.29 | 2.0 | 2.8 | 2.4 |

単位 γ (dyne/cm)

なおエビコレステロールリン酸エステルもしくはその塩類又はコレステロールリン酸エステルもしくはその塩類、或いはこれらの混合物の歯みがき組成素材中への配合割合は溶解状態で

0.001 から 50 重量% 好ましくは 0.01 ~ 3.0 である。0.001 % 未満では所期効果を期しがたいし、配合量を 50 % 以上 加させることは不経済となり歯みがき本来の効果を劣化させるため避けるのが合理的である。

さらに前記活性剤と前記エビコレステロール酸エステルなどのコレスタン系ステロイドとの配合割合としては 1 : 5 ~ 2000 : 1 好ましくは 1 : 3 ~ 200 : 1 で口腔の粘膜を刺激する傾向がなく、口腔において非常に敏感な起泡性を示し貯蔵に際しても優れた安定性とを有する。上記範囲以外即ち下限以下とすることは有効性の低下となり上限以上とすることは経済的並びに実際面からみて避けるべきである。また歯みがき素材にカラゲナンを含有 (0.1 ~ 1.5 重量%) させることはジュース効果をさらに向上させるために有効である。

一方歯みがき有効成分として発泡剤その他の薬効剤を適宜配合できるし又湿潤剤としてグリセリン、ソルビトールなどを用いるがその配合

17

実施例 - 2

| | |
|-------------------|------|
| 炭酸カルシウム | 40% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| ソルビトール | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムドデシルサルフェート | 2.0 |
| エビコレステロールリン酸エステル | 0.1 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

実施例 - 3

| | |
|------------------------|------|
| 不溶性メタリン酸 | 45% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| ソルビトール | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムドデシルサルフェート | 2.0 |
| コレステロールリン酸エステルモノナトリウム塩 | 0.1 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

特開 昭52- 102441(5)

割合は製品の形状において異なり、本発明においては特に制限されるものではない。更に研磨剤、粘結剤、香料、甘味剤は通常歯みがきに使用されているものを通常の割合で配合することができる。したがって研磨剤を含有しない水歯みがき、液体歯みがきとなすこともでき得るし、又水分を配合しない粉歯みがきとなすこともできる。

次に本発明の実施例を示す。

実施例 - 1

| | |
|--------------------------|------|
| 第2リン酸カルシウム二水和物 | 45% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| ソルビトール | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムドデシルサルフェート | 2.0 |
| エビコレステロールリン酸エステルモノナトリウム塩 | 0.1 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

18

実施例 - 4

| | |
|-----------------------|------|
| 無水ケイ酸 | 30% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| ソルビトール | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムドデシルサルフェート | 2.0 |
| エビコレステロールリン酸エステルカリウム塩 | 0.1 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

実施例 - 5

| | |
|---------------------|------|
| ピロリン酸カルシウム | 40% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| ソルビトール | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムドデシルサルフェート | 2.0 |
| コレステロールリン酸エステルカリウム塩 | 0.1 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

実施例 - 6

| | |
|-------------------|------|
| アルミナ | 3.5% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| ソルビトール | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムデシルサルフェート | 2.0 |
| コレスタノールリン酸エステル | 0.1 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

実施例 - 7

| | |
|------------------------|------|
| アルミナ | 3.5% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| グリセリン | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムデシルサルフェート | 2.0 |
| エビコレスタノールリン酸エステルナトリウム塩 | 0.1 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

21

実施例 - 10

| | |
|------------------------|------|
| 不溶性メタリン酸 | 4.0% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| ソルビトール | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムデシルサルフェート | 2.0 |
| エビコレスタノールリン酸エステルナトリウム塩 | 0.5 |
| コレスタノールリン酸エステルナトリウム塩 | 0.5 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

実施例 - 11

| | |
|------------------------|------|
| 無水ケイ酸 | 3.0% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 1.0 |
| ソルビトール | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムデシルサルフェート | 2.0 |
| エビコレスタノールリン酸エステルナトリウム塩 | 0.5 |
| コレスタノールリン酸エステル | 0.5 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

実施例 - 8

| | |
|------------------------|------|
| 第2リン酸カルシウム二水和物 | 4.5% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| ソルビトール | 15.0 |
| グリセリン | 15.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムデシルサルフェート | 2.0 |
| コレスタノールリン酸エステルモノナトリウム塩 | 0.1 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

実施例 - 9

| | |
|-------------------|------|
| 炭酸カルシウム | 3.8% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 1.0 |
| ソルビトール | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムデシルサルフェート | 2.0 |
| エビコレスタノールリン酸エステル | 1.0 |
| コレスタノールリン酸エステル | 1.0 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

22

実施例 - 12

| | |
|----------------------|------|
| ピロリン酸カルシウム | 4.0% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| ソルビトール | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムデシルサルフェート | 2.0 |
| エビコレスタノールリン酸エステル | 0.1 |
| コレスタノールリン酸エステルナトリウム塩 | 0.1 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

実施例 - 13

| | |
|--------------------------|------|
| アルミナ | 3.5% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| ソルビトール | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムデシルサルフェート | 2.0 |
| エビコレスタノールリン酸エステル | 0.1 |
| エビコレスタノールリン酸エステルモノナトリウム塩 | 0.1 |
| コレスタノールリン酸エステルモノナトリウム塩 | 0.1 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

実施例 - 14

| | |
|------------------------|------|
| アルミナ | 3.5% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| グリセリン | 30.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムドデシルサルファート | 2.0 |
| エビコレステロールリン酸エステル | 0.1 |
| エビコレステロールリン酸エステルナトリウム塩 | 0.1 |
| コレステロールリン酸エステルモノナトリウム塩 | 0.1 |
| 料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

実施例 - 15

| | |
|------------------------|------|
| 第2リン酸カルシウム二水和物 | 4.5% |
| ソジウムカルボキシメチルセルロース | 0.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| ソルビトール | 15.0 |
| グリセリン | 15.0 |
| 甘味料 | 0.2 |
| ソジウムドデシルサルファート | 2.0 |
| エビコレステロールリン酸エステルナトリウム塩 | 0.2 |
| コレステロールリン酸エステルモノナトリウム塩 | 0.2 |
| コレステロールリン酸エステルジカリウム塩 | 0.2 |
| 香料 | 1.0 |
| 水 | 残 |

特開 昭52- 102441(7)

実施例 - 16

| | |
|--------------------------|------|
| グリセリン | 3.5% |
| ソジウムドデシルサルファート | 1.5 |
| カラゲナン | 0.5 |
| 甘味料 | 0.1 |
| 香料 | 0.9 |
| アルコール | 3 |
| エビコレステロールリン酸エステルモノナトリウム塩 | 0.2 |
| 水 | 残 |

特許出願人 ライオン歯磨株式会社

代理人 弁理士 端 山 五 一